

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 013 376
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 79105142.8

(22) Anmeldetag: 13.12.79

(51) Int. Cl.³: **C 07 D 261/18**
A 61 K 31/42, C 07 C 103/375
C 07 C 103/58

(30) Priorität: 16.12.78 DE 2854439

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.07.80 Patentblatt 80/15

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Zentrale Patentabteilung Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

(72) Erfinder: Kämmerer, Friedrich-Johannes, Dr.
Am Weiher 27
D-6203 Hochheim am Main(DE)

(72) Erfinder: Schleyerbach, Rudolf, Dr.
Finkenweg 10
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

(54) Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und bei dem Verfahren benötigte Zwischenprodukte.

(57) 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid und Verfahren zu seiner Herstellung werden beschrieben. Die Verbindung wirkt antirheumatisch, antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch sowie gegen multiple Sklerose.

EP 0 013 376 A2

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 78/F 273 Dr.KM/cr

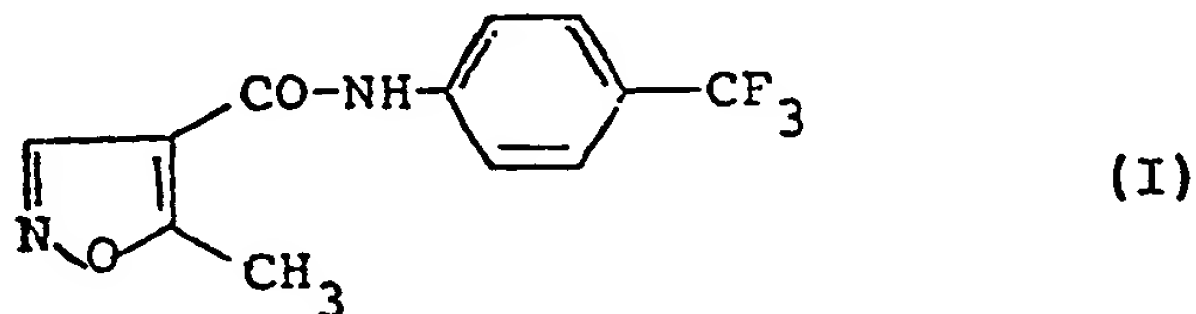
Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung,
diese Verbindung enthaltende Mittel und Verwendung

Nach DE-OS 25 24 959 sind 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-
anilide mit antiphlogistischen und analgetischen Wir-
kungen bekannt. Bei der Untersuchung ähnlicher Ver-
bindungen zeigte sich nun, daß man bei Einführung einer
5 Trifluormethylgruppe in die 4-Stellung des Anilidteils .
eine Verbindung erhält, die sowohl hinsichtlich ihrer
Wirkstärke und therapeutischen Breite als auch ihres
Wirkungsprofils den bekannten 5-Methyl-isoxazol-4-
carbonsäureaniliden deutlich überlegen ist.

10

Gegenstand der Erfindung ist 5-Methylisoxazol-4-carbon-
säure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

15



20

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur
Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch
gekennzeichnet ist, daß man 4-Trifluormethylanilin der
Formel II



- 5 a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat der Formel III



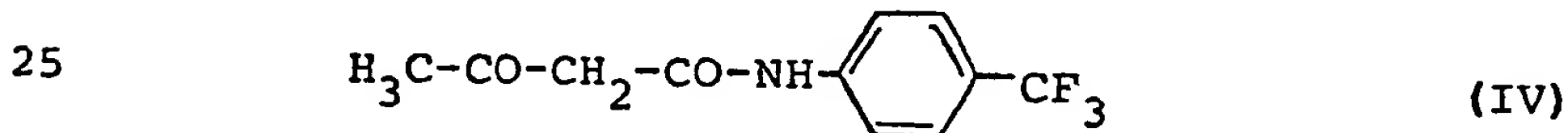
10

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach oder dreifach substituirtes Phenyl oder für den Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X) und Z für (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, umgesetzt, oder

20

- b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umgesetzt,

das so erhaltene Acetessigsäureanilid der Formel IV

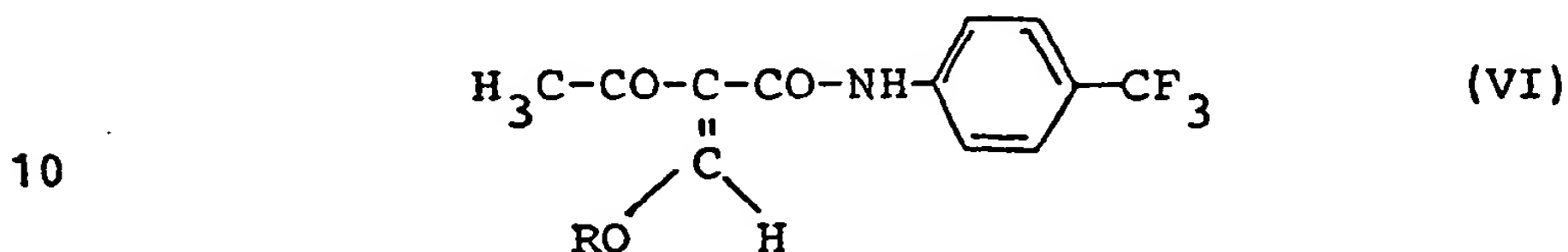


25

mit einem Orthoameisensäureester der Formel V



- 5 worin R (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säureanhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxymethylenacetessigsäureanilid der Formel VI



worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umgesetzt.

15

Die Reaktion nach Verfahrensvariante a) wird zweckmäßig in einem Verteilungs- oder Lösungsmittel durchgeführt, das sich unter den Reaktionsbedingungen gegenüber den Reaktionspartnern indifferent verhält. Hierfür kommen beispielsweise Nitrile, wie Acetonitril, Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan und Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Isopropanol und Wasser in Frage.

- 25 In einer bevorzugten Ausführungsform der Verfahrensvariante a) wird Trifluormethylanilin der Formel II mit dem Carbonsäurechlorid der Formel III, zweckmäßig in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Kalium- oder Natriumcarbonat, Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder
- 30 -alkoholat, einer organischen Base, wie Triäthylamin, Pyridin, Picolin oder Chinolin oder des im Überschuß eingesetzten Anilins der Formel II bei Temperaturen zwischen 0 und 160°C, vorzugsweise zwischen 20 und 80°C, umgesetzt. Die Reaktionszeiten können von wenigen Minuten
- 35 bis zu zwei Stunden betragen.

Die als Ausgangsstoffe benötigten 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivate der Formel III werden entsprechend
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

Zur Durchführung der Verfahrensvariante b) wird das
 4-Trifluormethylanilin der Formel II mit einer zweckmäßig
 mindestens äquimolaren Menge Diketen oder eines reaktiven
 15 Acetessigsäurederivates, z.B. eines (C₁-C₄)-Alkyl- oder
 Arylacetoacetats, vorzugsweise Methyl-, Äthyl-, Phenyl-
 oder 2,4-Dichlorphenylacetoacetats, oder eines Acetessig-
 säurehalogenids, zweckmäßig in einem Lösungs- oder
 Verteilungsmittel, das sich unter den Reaktionsbedingungen
 20 gegenüber den Reaktionspartnern indifferent verhält,
 z.B. einem Nitril wie Acetonitril oder einem Äther, wie
 Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei Tempera-
 turen zwischen 20° und 100°C, vorzugsweise zwischen
 40° und 80°C, und während Reaktionszeiten von 10 Minuten
 25 bis zu 3 Stunden umgesetzt, das so erhaltene Acetessigsäure-
 anilid der Formel IV mit einer zweckmäßig mindestens
 äquimolaren Menge eines Orthoameisensäureesters der
 Formel V und vorteilhaft in einem 2- bis 4-fach molaren
 Überschuß an einem Säureanhydrid, zweckmäßig einem
 30 aliphatischen Säureanhydrid mit 4 bis 6 C-Atomen, vor-
 zugsweise Acetanhydrid, 30 Minuten bis 3 Stunden lang auf
 eine Temperatur zwischen 80° und 150°C, vorzugsweise auf
 die Siedetemperatur des Gemisches erwärmt, das so erhaltene
 2-Alkoxymethylenacetessigsäureanilid der Formel VI iso-
 35 liert und anschließend mit einer zweckmäßig mindestens
 äquimolaren Menge Hydroxylamin in einem organischen
 Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise

Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylalkohol, gegebenenfalls unter Zusatz von bis zu 2 Vol.-Teilen, vorzugsweise bis zu 1 Vol.-Teil, Wasser auf 1 Vol.-Teil organisches Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen 5 0° und 130°C, vorzugsweise zwischen 20° und 100°C umgesetzt. Die Reaktionszeiten liegen zwischen wenigen Minuten und 5 Stunden.

Das zur Durchführung der Verfahrensvariante b) als 10 Zwischenprodukt verwendete Acetessigsäure-(4-trifluor-methyl)-anilid der Formel IV und die 2-Alkoxymethylen-acetessigsäureanilide der Formel VI sind neu. Sie wirken analgetisch und antipyretisch und sind daher als Arzneimittel verwendbar.

15

Das Verfahrensprodukt der Formel I fällt aus der Reaktionsmischung - gegebenenfalls nach Abfiltrieren der Nebenprodukte und Einengen des Filtrats - kristallin aus, sofern mit organischen Lösungsmitteln gearbeitet wird. 20 Aus einer wäßrigen Reaktionsmischung wird das Produkt durch Extraktion mit einem polaren organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder Trichloräthylen und Einengen bzw. Eindampfen des Extraktes erhalten. Das Produkt kann anschließend durch Umkristallisieren gereinigt werden. Dazu verwendet man ein organisches, 25 vorzugsweise mäßig polares Lösungsmittel wie Toluol, ein Dimethylbenzol, Benzol, Cyclohexan, Methanol oder Äthanol, oder ein Gemisch aus solchen Lösungsmitteln.

30 Die erfindungsgemäße Isoxazolverbindung der Formel I kann auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Arzneimittel, insbesondere als Antirheumatikum, Anti-phlogistikum, Antipyretikum und Analgeticum sowie zur Behandlung der multiplen Sklerose Verwendung finden. 35 Sie kann entweder allein, gegebenenfalls in Form von Mikrokapseln, oder vermischt mit geeigneten Trägerstoffen verabreicht werden. Gegenstand der Erfindung

sind somit auch Arzneimittel, die aus der Verbindung der Formel I bestehen oder diesen Wirkstoff neben einem üblichen physiologisch verträglichen Trägerstoff, Verdünnungsmittel und/oder Konstituens enthalten. Die Mittel können oral, rectal oder parenteral appliziert werden, wobei die orale oder rectale Anwendung bevorzugt ist. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Suspensionen oder Tropfen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstofffreigabe. Als häufig verwendete Trägermittel seien z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphate, verschiedene Zucker oder Stärkearten, Cellulosederivate, Gelatine, pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole und physiologisch unbedenkliche Lösungsmittel genannt.

Eine weitere Anwendung der Verbindung der Formel I besteht in der Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Trombozytenaggregationshemmern, anderen Analgetika und anderen steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Herstellungsbeispiele für das 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

25

Verfahrensvariante a):

1. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g), gelöst in 150 ml Acetonitril, werden bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0,05 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid (III) (7,3 g) in 20 ml Acetonitril unter Rühren versetzt. Nach weiteren 20 Minuten Rühren wird das ausgefallene 4-Trifluormethylanilin-Hydrochlorid abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält so 12,8 g (94,8 % d.Th.) weißes, kristallines 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-

anilid der Formel I, Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

2. 0,1 Mol Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) suspendiert
in 150 ml Wasser, werden tropfenweise mit 0,1 Mol
5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid (III) (14,6 g)
und 20 ml einer 5 n Kalilauge so versetzt, daß der
pH-Wert der Reaktionsmischung nicht über 5 steigt. Diese
wird anschließend mit 150 ml Methylenchlorid geschüttelt.
Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen
und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat unter ver-
mindertem Druck zur Trockne gebracht. Man erhält so
24,4 g (90,2 % d.Th.) kristallines Produkt der Formel I,
Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

3. In eine Lösung von je 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II)
(16,1 g) und Triäthylamin (5,06 g) in 300 ml Acetonitril
läßt man 0,1 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid
(III) (14,6 g) gelöst in 20 ml Acetonitril unter Rühren
zutropfen. Es wird 20 Minuten nachgerührt. Die ausge-
fallenen Nebenprodukte werden abgesaugt. Das Filtrat wird
unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Der
Rückstand wird mit je 300 ml Methylenchlorid und
Wasser ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird
mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem
Druck eingeengt. Man erhält so 21,1 g (78,1 % d.Th.)
kristallines Produkt der Formel I, Schmelzpunkt (aus
Toluol) 166,5°C.

4. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) werden
mit 0,1 Mol Äthoxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat
(III) (19,9 g) in 80 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde unter
Rückfluß gekocht. Man engt die Reaktionsmischung
unter vermindertem Druck ein. Beim Erkalten fällt das
Produkt kristallin aus. Weitere Mengen erhält man aus
dem Rückstand durch Kristallisieren aus Toluol: 5-
Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid
vom Schmelzpunkt 166,5°C.

5. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) und 0,1 Mol Benzyloxycarbonyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat (III) (26,1 g) werden in 150 ml Dioxan gelöst und 90 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Aus dem Rückstand erhält man nach Umkristallisieren aus Toluol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.
6. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) und 0,1 Mol (2,4-Dichlor)phenyl-5-methylisoxazol-4-carboxylat (III) (27,2 g), gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran, werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man dampft die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockne ein und gewinnt aus dem Rückstand nach Umkristallisieren aus Toluol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.
7. 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (16,1 g) werden mit 0,1 Mol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäureanhydrid (III) (23,6 g) in 150 ml Acetonitril 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Mischung unter vermindertem Druck stark ein und erhält nach Kristallisieren aus Toluol 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid vom Schmelzpunkt 166,5°C.

Verfahrensvariante b):

Stufe 1:

Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel IV

- In eine Lösung von 0,5 Mol 4-Trifluormethylanilin (II) (30,6 g) in 150 ml Acetonitril läßt man bei 75°C eine Mischung von 0,55 Mol Diketen (46,3 g) in 30 ml Acetonitril zutropfen. Es wird 2,5 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit

kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhält so 79,1 g (64,5% d.Th.) kristallines Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel IV, Schmelzpunkt (aus Äthanol) 155°C.

5

Die Acetonitrilphase wird unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Der kristalline Rückstand (42,1 g) wird aus 80 ml Äthanol umkristallisiert. Man erhält so weitere 24,1 g (19,7 % d.Th.) Kristalle. Schmelzpunkt (aus Äthanol) 155°C. Gesamtausbeute: 84,2% d.Th.

Stufe 2:

2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel VI

15

0,75 Mol Acetessigsäure-4-trifluormethylanilid (183,9 g) aus Stufe 1 werden mit 0,83 Mol Orthoameisensäuretriäthylester (V) (123 g) und 2,25 ml Acetanhydrid (229,7 g) 1,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und zunächst mit wenig Acetanhydrid und dann mit Petroläther gewaschen. Man erhält so 116,1 g (51,4% d.Th.) kristallines 2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel VI, Schmelzpunkt (aus Toluol) 124 - 125°C.

25

Die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck eingeengt. Die Kristalle des dabei zurückbleibenden Kristallbreies werden abgesaugt, zunächst mit wenig Acetanhydrid und dann mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Man erhält weitere 56,1 g (24,8% d.Th.) Kristalle. Schmelzpunkt (aus Toluol) 124 bis 125°C. Gesamtausbeute: 76,2% d.Th.

30

35

Stufe 3:

5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

0,11 Mol Hydroxylaminhydrochlorid (7,65 g) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit einer eiskalten Lösung von 0,11 Mol Natriumhydroxid (4,4 g) in 10 ml Wasser versetzt. Dann läßt man in diese Hydroxylaminlösung bei
5 5 bis 10°C 0,1 Mol 2-Äthoxymethylenacetessigsäure-4-trifluormethylanilid der Formel VI (30,1 g) aus Stufe 2, gelöst in 60 ml Äthanol, zutropfen. Man erhitzt anschließend 15 Minuten unter Rückfluß. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit
10 Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 19,6 g (72,6% d.Th.) kristallines 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I), Schmelzpunkt (aus Toluol) 166,5°C.

15 Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

Das 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I gemäß der Erfindung [Verbindung A] wurde mit den nach DE-OS 25 24 959, Tabelle 2, Nr. 10, 11
20 und 12 bekannten chemisch nahestehenden Isoxazolderivaten 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-fluor)-anilid

[Verbindung B],

5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3-trifluormethyl)-anilid

[Verbindung C],

25 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(3,5-bis-trifluormethyl)-anilid [Verbindung D], sowie mit dem

5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(2-trifluormethyl)-anilid

[Verbindung E]

und mit dem bekannten Antiphlogistikum Phenylbutazon
30 [Verbindung F] in den anschließend beschriebenen Tiermodellen vergleichend auf antiphlogistische Wirkung, den Einfluß auf immunpathologische Prozesse, die ulcerogene Aktivität und akute Toxizität geprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den nachstehenden Tabellen
35 1 und 2 zusammengefaßt. Danach ist die Verbindung gemäß der Erfindung den bekannten Verbindungen in über-
raschendem Maß überlegen.

1. Adjuvans-Arthritis, Praeventiv-Versuch

Die Untersuchungen wurden nach der Methode von Pearson durchgeführt (Arthrit. Rheum. 2, 440 (1959)).
5 Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Wistar-Lewis-Stammes im Körpergewicht zwischen 130 und 200 g. Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich vom 1. bis zum 17. Versuchstag oral appliziert. Tiere einer Kontrollgruppe erhielten nur das Lösungsmittel. Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden
10 jeweils 8 Tiere verwendet. Als Wirkungskriterium diente die Herabsetzung der Pfotenvolumenzunahme gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe. Die ED₅₀-Werte wurden graphisch aus der Dosiswirkungskurve bestimmt.

15

2. Adjuvans-Arthritis, Modifikation nach Perper (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 137, 506 (1971))

Versuchstiere und Versuchsanordnung wie unter 1., jedoch
20 wurden die Tiere lediglich vom 1. bis zum 12. Versuchstag behandelt; nach einem behandlungsfreien Intervall von 9 Tagen erfolgte die Bestimmung des Pfotenvolumens am 21. Tag. In diesem Test sind bekannte nicht-steroidale Antiphlogistika unwirksam, da sie lediglich
25 symptomatisch während der Zeit ihrer Gabe wirken und die bei der Adjuvans-Arthritis zugrunde liegenden immunpathologischen Prozesse nicht beeinflussen, so daß das Krankheitsbild sich bis zum 21. Tag voll entfaltet.

30

3. Allergische Encephalomyelitis

Dieses immunpathologische Krankheitsbild zeigt wie die Adjuvans-Arthritis eine Reihe von Parallelen mit bestimmten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
35 (vgl. P.A. Miescher and H.-J. Müller-Eberhard, Text-

book of Immunopathology, Grune and Stratton, New York p. 179 et seq. (1976)). Bekannte nicht-steroidale Antiphlogistika sind hier allenfalls sehr schwach wirksam.

5

Die Untersuchungen wurden in der Methodik nach Levine durchgeführt (Arch. int. Pharmacodyn. 230, 309 (1977)). Als Versuchstiere dienten männliche Ratten eines Wistar-Lewis-Stammes im Körpergewicht zwischen 180 bis 220 g. Die Encephalomyelitis wurde induziert durch Injektion von komplettem Freund'schem Adjuvans, dem frisch entnommener homogenisierter Rattenrückenmark-Extrakt sowie Bordetella-Pertussis-Vaccine zugesetzt waren. Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich einmal oral vom 1. bis zum 12. Tag appliziert. Pro Dosierung und in der Kontrollgruppe wurden jeweils 10 Tiere verwendet. Ab dem 7. Versuchstag wurden die Lähmungssymptome unter Einbeziehung der Mortalität und der Körpergewichtsentwicklung täglich in einem Index zusammengefaßt.

20

Hierfür gilt: .- .

Verlust von je 20 g Körpergewicht	- 1 Punkt
Schwanzlähmung	- 1 Punkt
Nachhandlähmung	- 3 Punkte
Lähmung des ganzen Körpers	- 5 Punkte
Tod	- 5 Punkte

25

Als Beurteilungskriterium diene die prozentuale Hemmung des Index gegenüber unbehandelten Kontrolltieren am 11. Versuchstag. Bei Abschluß des Versuches wurde den überlebenden Tieren Blut zur Bestimmung von Erythrozyten- und Leukozytenzahlen sowie des Haematokrits entnommen.

30

4. Akute ulzerogene Wirkung

Die Untersuchungen erfolgten an jeweils 10 männlichen Sprague-Dawley Ratten im Körpergewicht: von 200 - 300 g. 48 Stunden vor Applikation der zu vergleichenden Verbindungen bis zum Töten der Tiere wurde das Futter entzogen, bei freiem Zugang zum Trinkwasser. Die Ratten wurden 24 Stunden nach oraler Gabe getötet, der Magen entnommen, unter fließendem Wasser gereinigt und auf Schleimhautläsionen inspiziert. Als Ulzera galten alle makroskopisch sichtbaren Läsionen. Bestimmt wurde der Anteil der Tiere mit Ulzera pro dosi und die UD_{50} nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)).

5. Subakute ulzerogene Wirkung

Versuchstiere und Versuchsdurchführung wie unter 4. mit folgender Abweichung: Die zu vergleichenden Verbindungen wurden täglich einmal oral über 4 Tage an normal gefütterte Ratten appliziert und die Tiere am 5. Tag nach 24 Stunden Futterentzug getötet. Diese Methodik verfügt nach Shriver über eine höhere Aussagekraft als die einmalige Applikation, da auch die medikamentöse Therapie von Rheumapatienten eine mehrmalige Behandlung erfordert (Toxicology and Appl. Pharmacology 32, 73 (1975)).

6. Akute Toxizität

Die Bestimmung der akuten Toxizitäten erfolgte in Standardmethoden an NMRI-Mäusen, sowie an Ratten der Wistar- und Sprague-Dawley-Stämme. Pro Dosierung wurden 6 Tiere verwendet. Die LD_{50} -Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon bestimmt.

T A B E L L E 1

Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg)		Allerg. Encep. (3)	Ulzerogenität		Therap. akut UD 50 ED 50	Index subakut UD 50 ED 50
	Adjuvans-Arthritis Preavent. (1)	Perper (2)	Dosis mg/kg	Hemmung &	(4) akut UD ₅₀ (mg/kg)	(5) subakut UD ₅₀ (mg/kg)	
A	2,3	4,5	10	100	57 (40-82)	77 (52-113)	25 33
B	15,0	25,0	25 50	43 Anämie	250 (231-270)	118 (97-144)	17 8
C	>50,0	bis 20,0 unwirksam	10	0	im Bereich d. LD ₅₀ ~600		<12
D	~50,0	>50,0			100		~2
E	>50,0	bis 20,0 unwirksam	10	0	350 (177-693)		< 7
F	37,0	bis 75 unwirk- sam	75		100		3

TABELLE 2

Verbindung	Akute Tox. i.p. Maus	Akute Toxizität per os LD ₅₀ (mg/kg)	Spezies, Stamm	Therap. Index $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$
A	150-300	235 (167-332)	Ratte SPD	100
B	200-400	620 (529-727)	Ratte Lewis	41
C	100-250	740 (624-878)	Maus NMRI	< 15
D	> 500	2530 (2162-2960)	Maus NMRI	~ 50
E	300-600			
F		780	Ratte	21

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I erweist sich somit in den folgenden pharmakologischen Eigenschaften den Verbindungen nach DE-OS 25 24 '959 überlegen:

- 5 1. Sie weist eine 6,5 mal höhere Wirkungsstärke (ED_{50} ,
Adjuvans-Arthritis, praeventiv) als 5-Methyl-isoxazol-
4-carbonsäure-(4-fluor)-anilid (Verbindung B) auf.
2. Sie zeigt gegenüber bekannten Verbindungen aus DE-OS
10 25 24 959 eine überlegene therapeutische Breite:
 - a) hinsichtlich der Nebenwirkungen auf die gastrale
Mukosa, insbesondere nach mehrmaliger Gabe:
4,1 mal höherer therapeutischer Index (UD_{50}/ED_{50} ;
15 subakut) gegenüber der Verbindung B;
 - b) hinsichtlich der oralen Toxizität:
die therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}) ist 2,4 mal
höher als die der Verbindung B.
- 20 3. Sie inhibiert immunpathologische Prozesse in der
Adjuvans-Arthritis nach Perper und in der allergischen
Encephalomyelitis im therapeutischen Dosisbereich. Dies
gelingt mit den Vergleichsverbindungen nur in viel
geringerem Maße; insbesondere gelingt mit ihnen keine
25 100%ige Inhibition der Lähmungssymptomatik bei der
allergischen Encephalomyelitis ohne gastro-intestinalen
Blutverlust, wie es mit dem erfindungsgemäßen Präparat
möglich ist.
- 30 Die vorstehenden pharmakologischen Befunde zeigen, daß
die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I sich im
Wirkungsprofil von den geprüften Antiphlogistika vorteil-
haft unterscheidet, und zwar insbesondere durch die
Hemmung immunpathologischer Prozesse an Tiermodellen, die
35 auch für die menschliche Erkrankung Relevanz haben. Das
dürfte in gleicher Weise gegenüber anderen bisher in der
Therapie eingesetzten Antiphlogistika gelten. Diese

Tatsache eröffnet die Möglichkeit, mehr ursächlich die rheumatischen Erkrankungen des Menschen medikamentös anzugehen und nicht nur rein symptomatisch wie mit den bisher verwendeten Antiphlogistika.

5

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, aufgrund der histologischen und immunologischen Parallelen zwischen allergischer Encephalomyelitis an Versuchstieren und der menschlichen multiplen Sklerose (vgl. hierzu: T.L. Willmon, Ann. N.Y. Acad. Sci. 122, 1 - 2 (1965)) auch
10 für diese bisher schwer therapeutisch angehbare Erkrankung eine spezifische Therapie mit dem erfindungsgemäßen Präparat einzuführen.

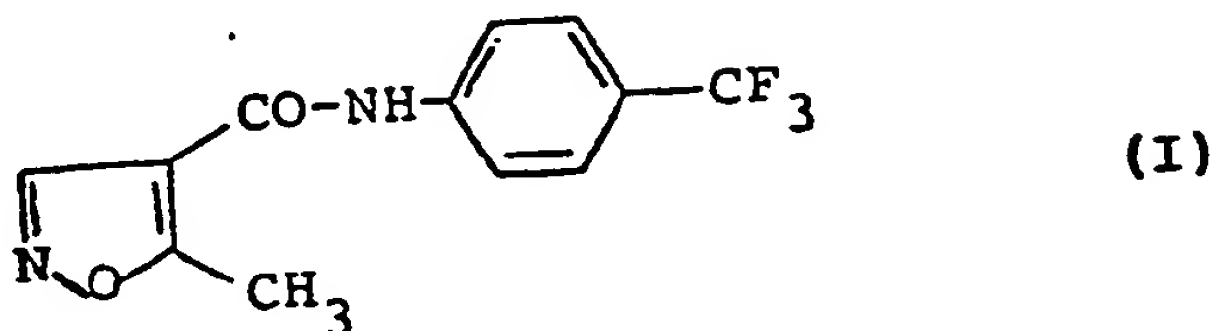
15

Arzneimittel gemäß der Erfindung enthalten den Wirkstoff der Formel I zur oralen Applikation, z. B. in Form von Kapseln, in Dosen von 25 - 150 mg, vorzugsweise 50 - 100 mg, zur rektalen Applikation, z. B. in Form von Suppositorien, in Dosen von 50 - 300 mg, vorzugsweise 100 - 200 mg. Diese
20 Arzneimittel sind je nach Lage des Falles ein bis viermal, im Mittel zweimal täglich zu applizieren.

Patentansprüche:

1. 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid
der Formel I

5



10

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I,
dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Trifluormethylanilin
der Formel II

15



20

- a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat
der Formel III

25



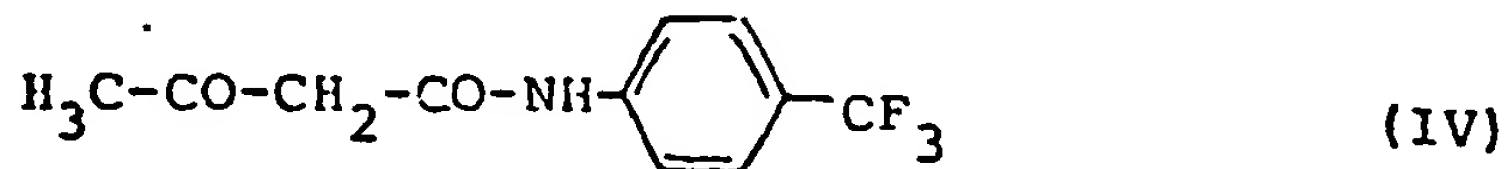
30

35

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise
Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe
bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor,
Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy,
Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach
oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den
Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X)
und Z für (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen,
umsetzt, oder

- b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umgesetzt, das so erhaltene Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV

5



mit einem Orthoameisensäureester der Formel V

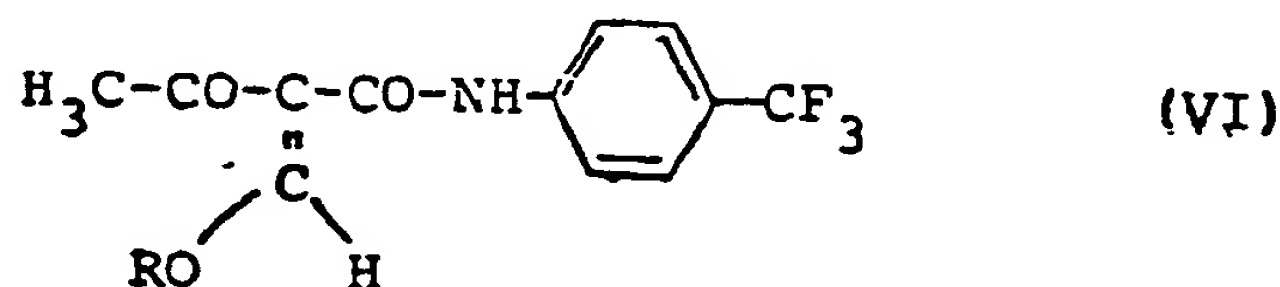
10



15

worin R (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säureanhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxymethylen-acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel VI

20



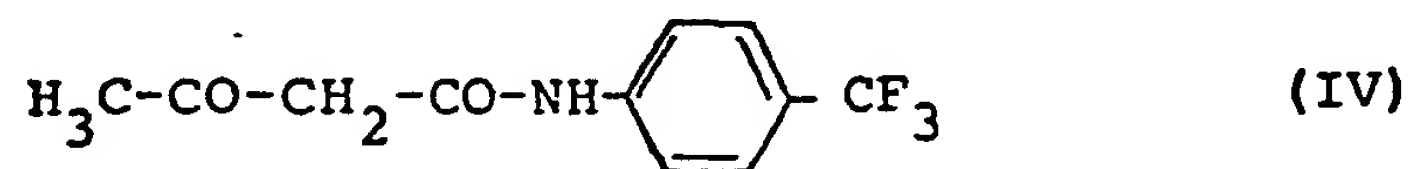
25

C worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umgesetzt.

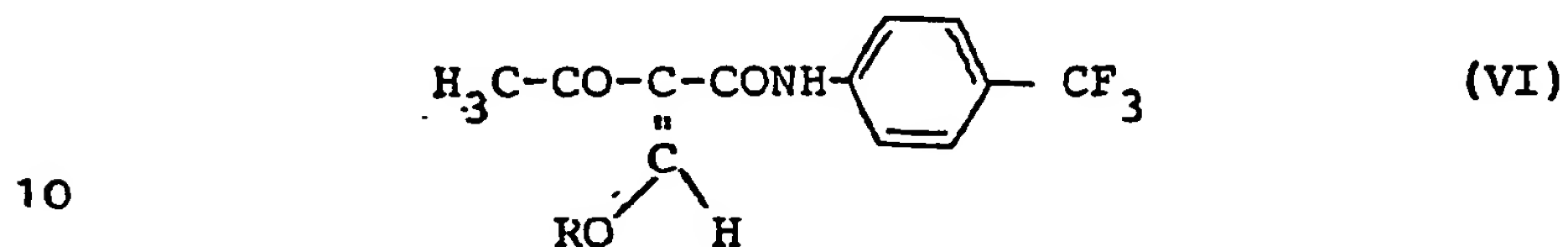
30

3. Arzneimittel, gekennzeichnet durch den Gehalt an der Verbindung nach Anspruch 1, in Mischung mit einem physiologisch verträglichen Trägerstoff und/oder Konstituens.
4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Entzündungen, rheumatischen Beschwerden oder der multiplen Sklerose.

5. Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV



5 6. 2-Alkoxymethylenacetessigsäure-(4-trifluormethyl)-
anilide der Formel VI

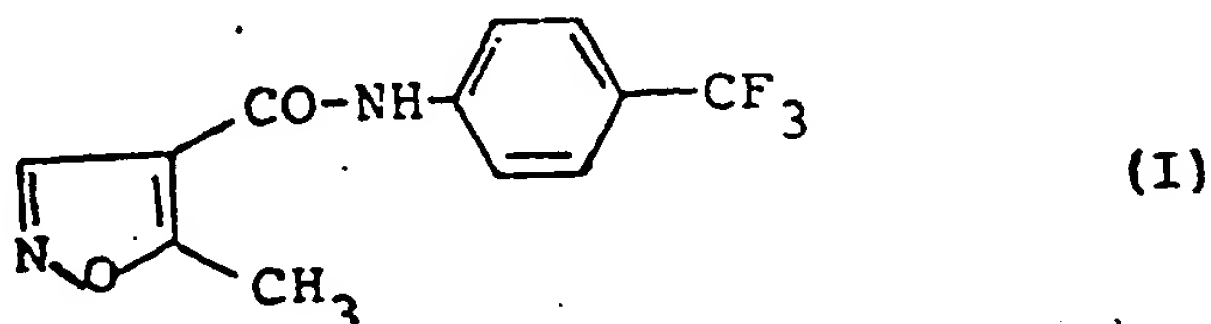


worin R (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet.

Patentanspruch für Österreich:

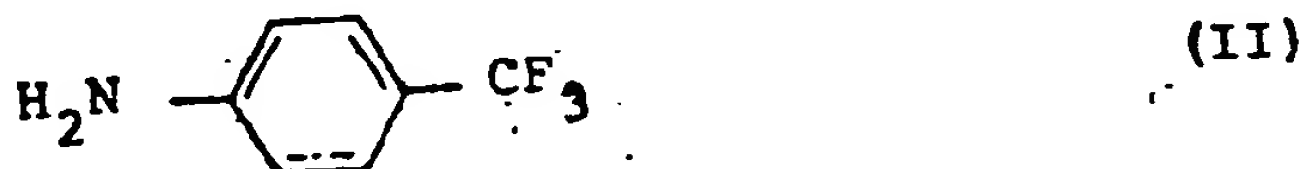
Verfahren zur Herstellung von 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel I

5



10

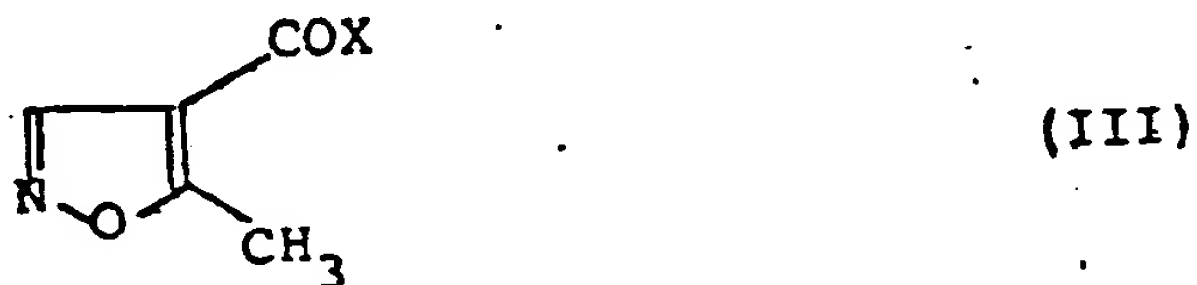
dadurch gekennzeichnet, daß man 4-Trifluormethylanilin der Formel II



15

a) mit einem 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-Derivat der Formel III

20



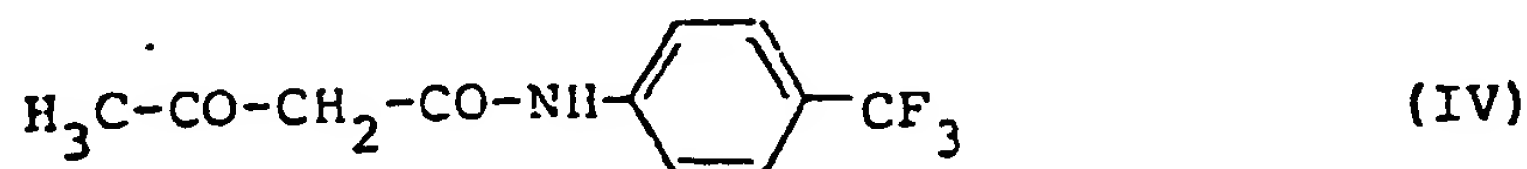
25

30

in der X entweder ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine YO- oder ZO-CO-O-Gruppe bedeutet, wobei Y für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Jod, Methyl, Äthyl, Methoxy, Äthoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyan einfach, zweifach oder dreifach substituiertes Phenyl oder für den Acylrest entsprechend Formel III (Formel III ohne X) und Z für (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, umgesetzt, oder

b) mit Diketen oder einem reaktiven Acetessigsäurederivat umgesetzt, das so erhaltene Acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel IV

5



mit einem Orthoameisensäureester der Formel V

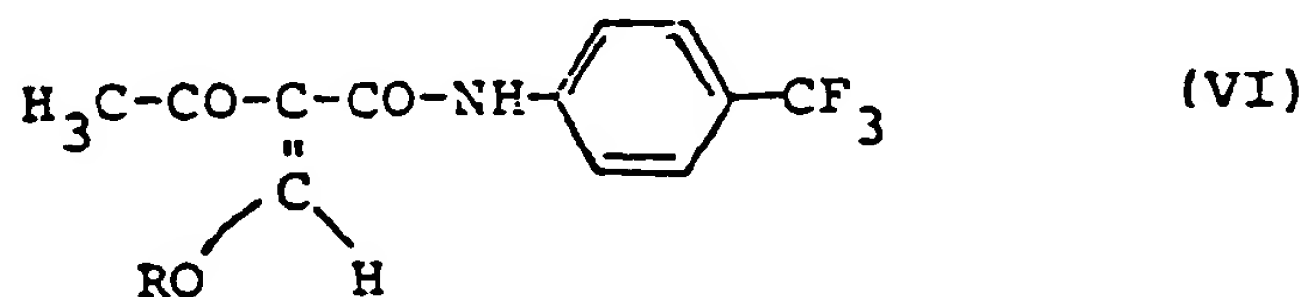
10



worin R (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, und mit einem Säureanhydrid erwärmt und das so erhaltene 2-Alkoxymethylen-acetessigsäure-(4-trifluormethyl)-anilid der Formel VI

15

20



25

worin R die oben genannten Bedeutungen hat, mit Hydroxylamin umgesetzt.

⑬



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 013 376
A3

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: 79105142.8

⑤ Int. Cl.³: **C 07 D 261/18, A 61 K 31/42,**
C 07 C 103/375, C 07 C 103/58

⑱ Anmeldetag: 13.12.79

③① Priorität: 16.12.78 DE 2854439

⑦① Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Zentrale
Patentabteilung Postfach 80 03 20,
D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 23.07.80
Patentblatt 80/15

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LU
NL SE

⑦② Erfinder: Kämmerer, Friedrich-Johannes, Dr., Am
Weiher 27, D-6203 Hochheim am Main (DE)
Erfinder: Schleyerbach, Rudolf, Dr., Finkenweg 10,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

⑧⑧ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 17.09.80 Patentblatt 80/19

⑤④ Ein Isoxazolderivat, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und bei dem Verfahren benötigte Zwischenprodukte.

⑤⑦ 5-Methylisoxazol-4-carbonsäure-(4-trifluormethyl)-
anilina und Verfahren zu seiner Herstellung werden be-
schrieben. Die Verbindung wirkt antirheumatisch, antiphlo-
gistisch, antipyretisch und analgetisch sowie gegen multi-
ple Sklerose.

EP 0 013 376 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0013376

Nummer der Anmeldung

EP 79 10 5142

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl. ³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D, X	DE - A - 2 524 959 (HOECHST A.G.) * Ansprüche 1-3 *	1-3	C 07 D 261/18 A 61 K 31/42 C 07 C 103/375 103/58
	--		
X	DE - A - 2 654 797 (HOECHST A.G.) * Anspruch *	1,2	

			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
			C 07 D 261/18 A 61 K 31/42
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-3 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 4 Nicht recherchierte Patentansprüche: 4 Grund für die Beschränkung der Recherche: Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens).</p>			<p>X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	07-03-1980	HENRY	



GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden,
- nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

X MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Ansprüche 1-4

Ansprüche 5,6 (Zwischenprodukte per se).

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind,
- nämlich Patentansprüche:
- ☒ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.
- nämlich Patentansprüche: 1-4.

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002530251

WPI Acc No: 1980-48278C/198028

5-Methyl-isoxazole-4-carboxanilide deriv. - useful as antiinflammatory
analgesic and antipyretic agent in treating rheumatic disorders

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: KAEMMERER F J; SCHLEYERBA R

Number of Countries: 022 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2854439	A	19800703			198028	B
EP 13376	A	19800723			198031	
DK 7905342	A	19800714			198032	
JP 55083767	A	19800624			198032	
NO 7904094	A	19800714			198032	
FI 7903899	A	19800829			198040	
PT 70596	A	19800916			198041	
ZA 7906793	A	19801017			198051	
HU 20333	T	19810728			198133	
US 4284786	A	19810818			198136	
EP 13376	B	19820519			198221	
DE 2962929	G	19820708			198228	
CA 1129867	A	19820817			198236	
US 4351841	A	19820928			198241	
IL 58951	A	19840131			198412	
KR 8701223	B	19870622			198810	
JP 89033470	B	19890713			198932	
BR 1100829	A3	19980512	BR 971100829	A	19970512	199828

Priority Applications (No Type Date): DE 2854439 A 19781216

Cited Patents: DE 2524959; DE 2654797

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

EP 13376	A	G			
----------	---	---	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

EP 13376	B	G			
----------	---	---	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE

BR 1100829	A3		C07D-261/18		
------------	----	--	-------------	--	--

Abstract (Basic): DE 2854439 A

N-(4-Trifluoromethylphenyl)-5-methylisoxazole-4-carboxamide of
formula (I) is claimed. Also claimed are cpds. of formula (II) and
(III) (where R is 1-4C alkyl).

(I) is an antiinflammatory, analgesic and antipyretic agent useful
for treating rheumatic disorders and also multiple sclerosis (as
evidenced by activity against allergic encephalomyelitis). Cpds. (II)
and (III) are intermediates for (I) and also have analgesic and
antipyretic activity.

Title Terms: METHYL; ISOXAZOLE; CARBOX; ANILIDE; DERIVATIVE; USEFUL;
ANTIINFLAMMATORY; ANALGESIC; ANTIPYRETIC; AGENT; TREAT; RHEUMATISM;
DISORDER

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-261/18

International Patent Class (Additional): A61K-031/42; C07C-031/42;

C07C-103/37; C07C-103/375; C07C-103/58

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-E01; B10-D03; B12-C10; B12-D01; B12-D02;
B12-D07; B12-D08; B12-D09; B12-E02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F014 F015 F620 G013 G100 H6 H685 J0 J011 J3 J311 M1 M123 M136 M210
M211 M240 M281 M311 M321 M344 M353 M391 M413 M510 M521 M531 M540
M710 M902 M903 P411 P420 P422 P423 P431 P433 P446 P448 P517
02 G013 G100 H6 H685 J0 J011 J3 J341 J5 J581 M210 M211 M262 M281 M311
M322 M342 M344 M353 M382 M391 M414 M510 M520 M531 M540 M710 M902
M903 P411 P422
03 G013 G100 H5 H581 H6 H685 H7 H8 J0 J011 J3 J341 J5 J581 M210 M211
M212 M213 M214 M231 M232 M233 M262 M272 M281 M311 M312 M321 M343
M344 M353 M381 M391 M510 M520 M531 M540 M710 M902 M903 P411 P422

?

